



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Romatoloji Bölümü

07.12.2023- Perşembe

Arş.Gör.Dr. Gül ÜLKER
DOÇ.DR. HAFİZE EMİNE SÖNMEZ
DR.ÖĞR.ÜYESİ NİHAL ŞAHİN



Olgu

- 15 yaş kız hasta
- **Şikayet:** Ellerde önce beyazlaşma sonra morarma
- **Hikaye:**
 - 1 yıl önce ellerde önce beyazlaşma sonra morarma şikayetleri başlamış ardından el parmaklarında hareket kısıtlılığı olması sebebi ile tarafımıza başvurdu.
 - Ateş, kilo kaybı, döküntü, sabah tutukluğu, disfaji, ödem, oral aft yoktu.
 - Yorgunluk ve miyaljisi mevcuttu.
 - Soğuk havalarda şikayetinde artış mevcuttu.

Özgeçmiş

- Term, sezeryan ile 2500 gr doğmuş.
- Takipli gebelik
- YDYBÜ'de yatış öyküsü yok
- Aşuları ulusal aşı takvimine uygun olarak zamanında yapılmış
- Bilinen allerji yok
- Kullandığı ilaç yok
- Geçirilmiş operasyon yok

Soygeçmiş

- Anne: 41 yaş, skleroderma hastası
- Baba: 45 yaş, sağ-sağlıklı

- 1. çocuk: hastamız
- 2. çocuk: 11 yaş, kız, sağ-sağlıklı
- 3. çocuk: 8 yaş, kız, sağ-sağlıklı
- Akraba evliliği yok.

Fizik Muayene

- Ateş: 36,5
- KTA: 80 vuru/dk
- Solunum sayısı : 20
- Kan Basıncı: 100/60 mm/hg
- Spo2: 99

OKSOLOJİ

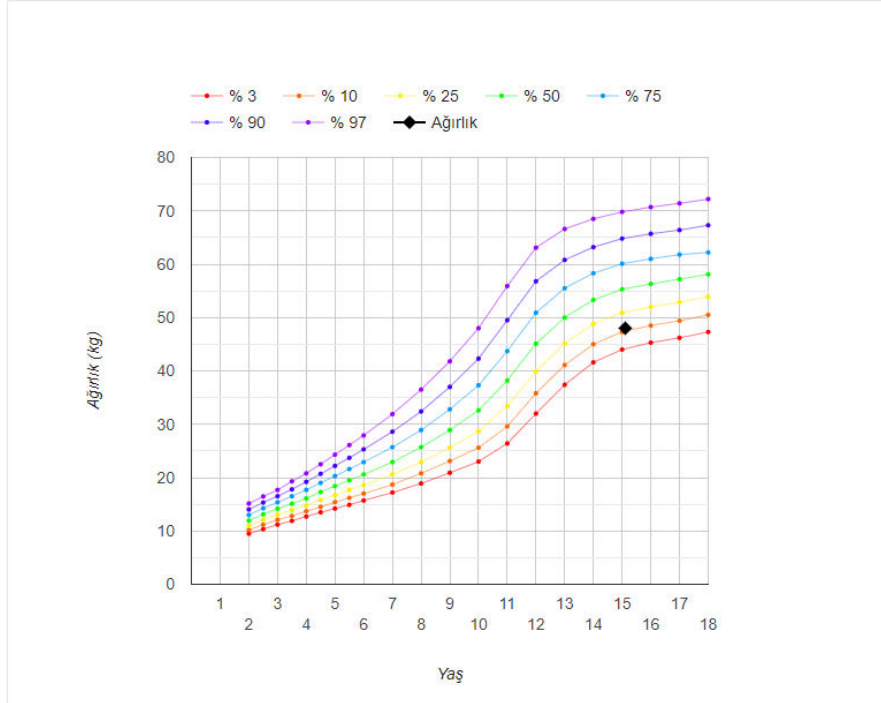
Ağırlık :48 kg (SDS: -1,21, Persentil: 11,31)

Boy :167 cm (SDS: 0,9, Persentil: 81,59)

VKİ :17,21 kg/m² (SDS: -1,99, Persentil: 2,33)

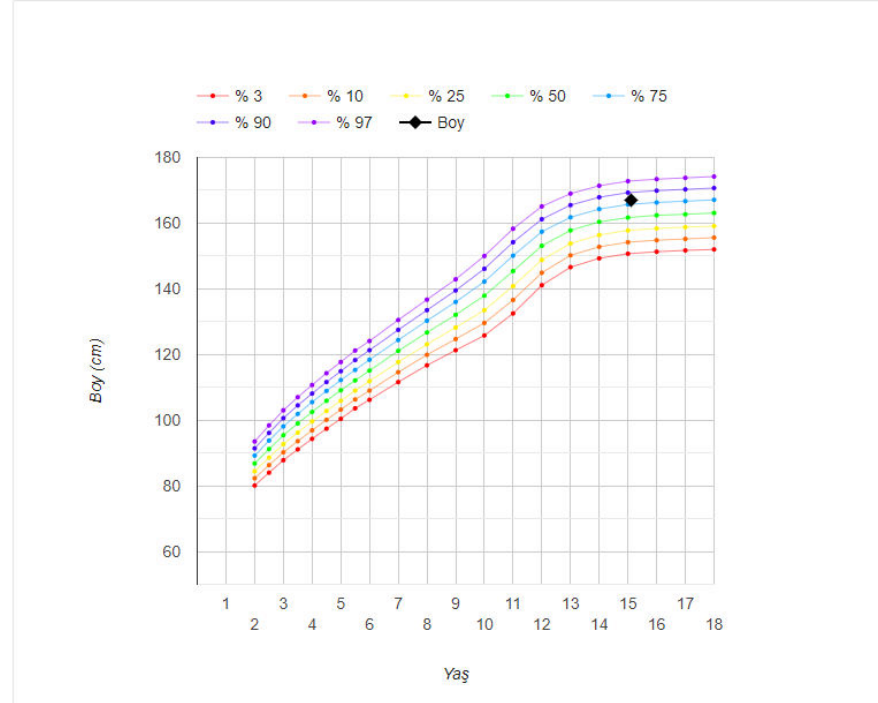
Neyzi

2-18 Yaş Kız Çocuk Ağırlık Persentil Eğrisi



Neyzi

2-18 Yaş Kız Çocuk Boy Persentil Eğrisi



Fizik Muayene

- Genel durumu iyi
- Deri: Her iki elde belirgin morarma ve el parmaklarında ciltte sertleşme saptandı. El parmaklarını kapatmakta zorlanan hastanın eş zamanlı 2-3-4-5. proksimal interfalangial eklemlerinde eklem şişliği mevcut.
- Baş boyun muayenesi: LAP yok orofarenks doğal
- Solunum Sistemi Muayenesi: Ral ronkus yok
- Batın muayenesi: Defans rebound yok. Hassasiyet yok, HSM yok
- KVS: S1+ S2+ Ek ses yok. Üfürüm yok
- Ektremite : Eklem hareket açıklığı normal. Artrit yok

Cilt Bulgusu



ÖN TANILAR ?



LABORATUVAR

- WBC: $7,450 \times 10^3/\mu\text{L}$
- NEU: $3,090 \times 10^3/\mu\text{L}$
- LYM: $3,370 \times 10^3/\mu\text{L}$
- EOS: $0,021 \times 10^3/\mu\text{L}$
- RBC: $4,69 \times 10^6/\mu\text{L}$
- HGB: 13,3 g/dL
- HCT: 40 %
- MCV: 85 fL
- PLT: $302 \times 10^3/\mu\text{L}$

- AKŞ: 86,7 mg/dL
- Üre: 22,1 mg/dL
- Kreatinin: 0,38 mg/dL
- AST: 16,4 U/L
- ALT: 7,7 U/L
- Albumin: 42,1 g/L
- Sodyum: 138 mmol/L
- Klor: 100 mmol/L
- Potasyum: 4,36 mmol/L
- CRP: <0,5 mg/L
- Sedimentasyon: 18 mm/h

EK TETKİKLER

- APTT: 20.5 s
- PT: 11 s
- INR: 0.98
- İdrar: Normal

C3:1,17 g/L

C4: 0,2 g/L

ANA: 1/3200 POZİTİF, homojen

ENA panel: SCL70 +++

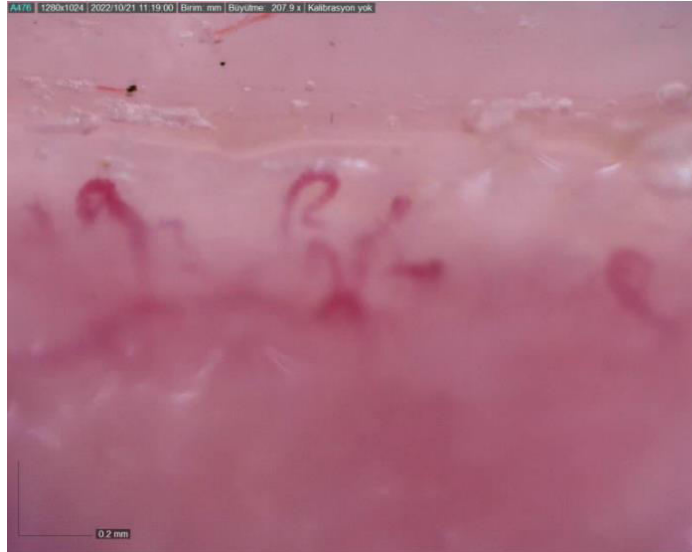
Laboratuvar

Anti ds DNA (ELISA)	< 10 NEGATİF(-)
Anti Kardiyolipin IgG	< 2 NEGATİF(-)
Anti Kardiyolipin IgM	5,03 NEGATİF(-)
Anti nükleer antikor (ANA)	POZİTİF(+)
Beta-2 glikoprotein IgG	1,63 NEGATİF(-)
Beta-2 glikoprotein IgM	1,8 NEGATİF(-)
ENA Screening	
ENA DFS 70	NEGATİF(-)
ENA SsA	NEGATİF(-)
ENA SsB	NEGATİF(-)
ENA Anti Sm	NEGATİF(-)
ENA Anti SM RNP	NEGATİF(-)
ENA Jo-1	GRAYZONE
ENA Scl70	+++
ENA Ro-52	NEGATİF(-)
ENA CENP B	NEGATİF(-)
ENA Nükleosom	NEGATİF(-)
ENA AMA-M2	NEGATİF(-)
ENA DS DNA	NEGATİF(-)
ENA Ribosomal-P-protein	NEGATİF(-)
ENA Histones	NEGATİF(-)
ENA PCNA	NEGATİF(-)
ENA PM	NEGATİF(-)
ENA Ku	NEGATİF(-)
ENA Mi-2	NEGATİF(-)

Kapilleroskopik İnceleme



Dilate ve tortioze kapillerler,
kanama alanları mevcuttu.
Skleroderma paterni ile uyumluydu.



Raynoud Fenomeni

- Soğuk, sıcaklık, duygusal strese abartılı vasküler yanıt
- Normal vasküler yanıtlardaki lokal bir defekt nedeniyle dijital arterlerin ve kutanöz arteriyollerin vazokonstrüksiyonu

Primer Raynaud Fenomeni

Altta yatan hastalık olmadan arteriyel vazokonstriksiyona abartılı yanıt



Fig. 30.1 A, Classic presentation of Raynaud phenomenon with symmetrical, sharply demarcated pallor affecting all fingers and sparing the thumbs. B, Cyanosis associated with Raynaud phenomenon typically follows pallor and represents deoxygenation of slow flowing blood.

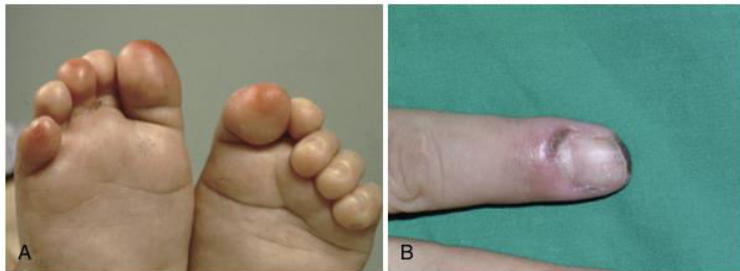


Fig. 30.2 A, Digital ischemia secondary to Raynaud phenomenon resulting in painful erythematous plaques (pernio) on the tips of affected toes. B, Necrosis of the fingertip and the proximal periungual area associated with Raynaud phenomenon.

Sekonder Raynaud Fenomeni

- **Skleroderma**
- Sistemik Lupus Eritematozus
- Karışık bağ doku hastalığı
- Sjögren Sendromu
- Dermatomiyozit/Polimiyozit gibi otoimmün romatizmal hastalıklar
- Oklüzif vasküler hastalıklar

TANI

Digital ülseri
Sekonder Raynoud
Fenomeni



Juvenil Sistemik
Skleroz
(Skleroderma)

Akciğer tutulumu açısından bakılan PAAC normaldi.

Solunum fonksiyon testinde *restriktif patern* izlenmedi.

Ekokardiyografide *pulmoner hipertansiyon* saptanmadı

Kapilleroskopi incelemesinde skleroderma paterni izlendi

TEDAVİ



DİJİTAL ÜLSER GELİŞMESİ NEDENİYLE

Raynaud
fenomeni,
Sklerodaktili



MMF
Prednol 16
mg 1*1 tablet
HCQ
Nifedipin



IVIg ayda bir
1 g/kg



Bosentan



İlioprost -5
gün

Sistemik Skleroz (SSc)

- Sistemik skleroz (SSc), süregelen, multisistemik bir bağ dokusu hastalığıdır.
- Çocukluk çağında çok nadirdir.
- Sklerodermatöz deri değişiklikleri ve iç organ tutulumları ile birlikte görülür.

Sistemik Skleroz (SSc)

- Patogenezi ile ilgili başlangıç olaylarının ne olduğu ve fibrozisi neyin tetiklediği net olmamakla birlikte vasküler endotelial hücreler, lenfositler ve fibroblastların; hücre dışı matrisin fibroblastlar ve hücre dışı bileşenleri arasındaki etkileşimin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.
- Patogeneizde:
 - İmmün aktivasyon
 - Endotelial hasar
 - Kollajen birikimi

Sistemik Skleroz (SSc) Sınıflama Kriterleri

Sistemik Skleroz 2013 Klasifikasyon Kriterleri

(An ACR / EULAR Collaborative Initiative)

Tanı için toplam skorun ≥ 9 olması gereklidir.

Puan

9

Her iki el parmaklarında ve MKF eklemlerin proksimalinde deri kalınlaşması (tek başına yeterli)

2

Parmaklarda deri kalınlaşması (sadece yüksek olan değer alınır)

4

Şiş (puffy) parmaklar

Sklerodaktili

2

Parmak ucu lezyonları (sadece yüksek olan değer alınır)

3

Parmak ucu ülserleri

Pitting skar

2

Telenjiektazi

2

Anormal tırnak yatağı kapilleri

2

PAH ve/veya İnterstisyel Akciğer Hastalığı (herhangi birinin varlığı)

PAH (Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon)

İnterstisyel Akciğer Hastalığı

3

Raynaud Fenomeni

3

Sistemik skleroz ilişkili otoantikorlar (herhangi birinin varlığı)

Anti-sentromer antikor

Anti-Scl 70 antikor

Anti-RNA polimeraz III antikor

Bu kriterlerin; parmakların normal olduğu deri kalınlaşması ile ya da tabloyu daha iyi açıklayan 'nefrojenik sklerozan fibrozis, jeneralize morfea, eozinofilik fasiit, skleroderma diyabetikorum, skleromiksödem, eritromiyalji, porfiri, liken sklerozus, graft-versus-host hastalığı, diyabetik keriatropati' gibi hastalıklarda kullanılması uygun değildir.

Ssc- Laboratuvar

- Hiçbir laboratuvar testi SSc tanısını doğrulamasa da otoantikörlerin varlığı destekleyicidir.
- Genellikle akut faz reaktanlarında yükselmeye neden olmaz.
- Lökositoz belirgin değildir.
- Kas enzimlerinin (CK, AST, ALT, LDH, aldolaz) ölçümü miyozit varlığı değerlendirmek için önerilir.
- **Antinükleer antikor (ANA)** pozitifliği % 80 ile 97 arasında pozitif olabilir.
- **Anti-topoizomerez I (Sci-70)** antikor pozitifliği çocukların yüzde 20 ile 30'unda pozitiflik gösterir.

SSc Alt Tipleri

- 1) Yaygın (diffüz) Kutanöz SSc

El ve ayak parmakları uçlarından başlayıp dirsek ve diz proksimalini geçen, hızlı progresyon gösteren tiptir. Erken dönemde visseral organ (akciger, kalp, böbrek) tutulumu olur.

Alt Tip	Tutulan Organlar	Klinik Özellikler	Antikor İlişkisi
Yaygın Kutanöz	Cilt	-Dizler ve dirseklerin proksimaline kadar -Hızlı ilerleyen kalınlaşma	-Topoizomeras (Scl-70) -RNA Polimeraz III -U3-RNP (fibrillarin)
	Kardiyak	-Konjestif kalp yetersizliği -İleti anormallikleri	
	Renal	-Skleroderma renal krizi	
	Pulmoner	-İntertisyel akciğer hastalığı	

SSc Alt Tipleri

• 2) Sınırlı Kutanöz SSc

El ve ayak parmakları uçlarından başlayıp proksimale doğru ilerleyen ancak antekübital fossa ve popliteal fossayı geçmeyen ve yüzde de tutulum yapabilen, yavaş progresyon gösteren tiptir. Geç dönemde viseral organ tutulumu tipiktir. **CREST (calcinosis, Raynaud phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, telangiectasia)** sendromu sınırlı SSc'nin alt tipi olarak kabul edilmektedir.

Alt Tip	Tutulan Organlar	Klinik Özellikler	Antikor İlişkisi
Sınırlı Kutanöz	Cilt	-Distal ekstremitelere sınırlı (ve yüz) -Kısıtlı ve yavaş kalınlaşma	-Sentromer -TH/To
	Gastrointestinal	-Özefageal dismotilite -Gastrointestinal striktür -Malabsorbsiyon	
	Pulmoner	-Pulmoner arteryal HT	

SSc Alt Tipleri

• 3) Overlap SSc

Yaygın veya sınırlı tip SSc bulgularına ek olarak başka bir bağ dokusu hastalığı bulguları da (örneğin JDM veya SLE) olan tiptir.

Alt Tip	Tutulan Organlar	Klinik Özellikler	Antikor İlişkisi
Yaygın Kutanöz	Cilt	-Dizler ve dirseklerin proksimaline kadar -Hızlı ilerleyen kalınlaşma	-PM-Scl -U1-RNP -Ku
	Kardiyak Renal Pulmoner Gastrointestinal	-Yaygın veya sınırlı tipe özgü özellikler -Diğer bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili tutulumlar	
	Kas iskelet	Artrit, miyozit	

Klinik Bulgular

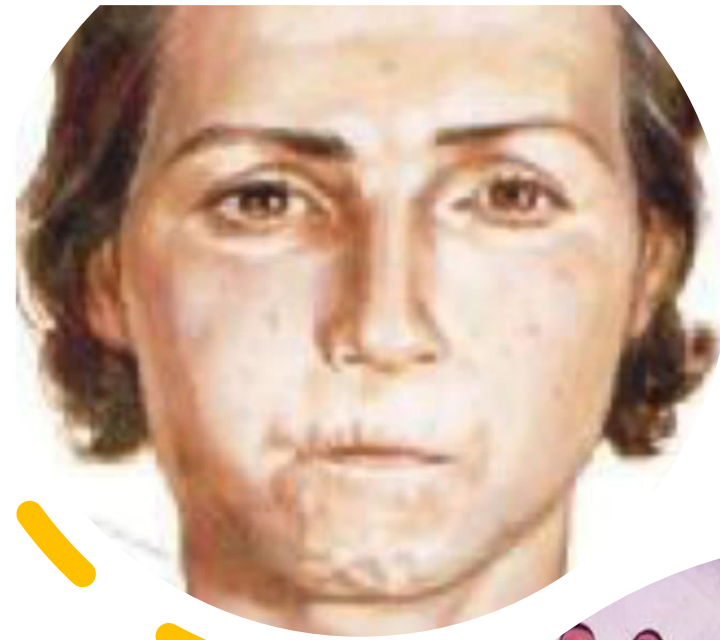
Cilt Tutulumu

- Başlangıç genellikle sinsi olup, ilk bulgular çoğunlukla ciltte kalınlaşma ve Raynaud fenomenidir.
- Ödem, skleroz (endurasyon) ve atrofik faz olmak üzere cilt üç fazda tutulur.
- Çok nadiren ciddi iç organ tutulumu ve Raynaud fenomeninin gözleendiği ancak cilt kalınlaşmasının olmadığı hasta grubu vardır. Bu durum **sistemik sklerozis sine skleroderma** olarak adlandırılmaktadır.
- Sklerotik fazda eklem kontraktürleri gelişir. Pençe eli görünümü ve sklerodaktili oluşur. Aynı zamanda bu fazda küçülmüş burun, büzülmüş dudaklar, ağız açıklığının ve yüzde kırışıklıkların azalması nedeni ile **ifadesiz yüz** görünümü oluşur.

Klinik Bulgular

Cilt Tutulumu

- Atrofik fazda parlak cilt görünümünü yer yer hipopigmente ve hiperpigmente alanlar
- Kalsifikasyon, telenjiektaziler, dijital ülserler ve dijital pitting diğer cilt bulgularıdır.





Klinik Bulgular

Cilt Tutulumu

- Bizim hastamızın klinik izleminde dijital ülserleri gelişti.

Klinik Bulgular

Vasküler Tutulum

- Raynaud fenomeni genellikle ilk bulgu olarak gözlenir.
- Geçici vazospazma bağlı renk değişikliklerden dijital ülserlere ve nekroza kadar ilerleyebilir.
- Tırnak dibi kapilleroskopisinde dilate ve tortioze kapillerler, telenjiektazi, kanama alanları, kapiller kayıplar gözlenebilir.
- Parmaklarda bozulmuş perfüzyon kütüküler hipertrofiye, distrofik tırnaklara, parmak uçlarının küntleşmesine ve distal falanksların rezorpsiyonuna (akroosteoliz) neden olur.

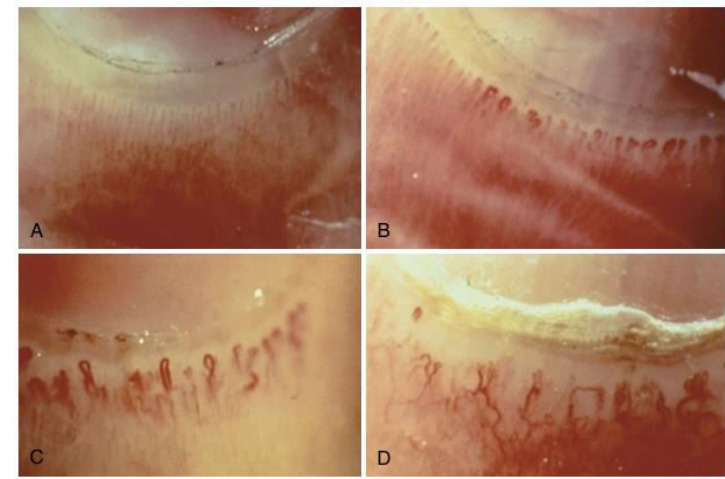


Fig. 30.3 Nailfold capillaroscopy. A, Normal nailfold capillary size and distribution (top left). B, Early changes of systemic sclerosis showing dilation, tortuosity, and disorganization (top right). C, Active stage systemic sclerosis showing increasingly disorganized architecture, giant capillaries and hemorrhage, decreased number of vessels, and increased frequency of abnormal vessels (bottom left). D, Late-stage systemic sclerosis showing severe dropout and abnormal vessels with arborization (bottom right).

Hastamızda Tırnak dibi kapilleroskopisinde kanama alanları, kapiller kayıplar mevcuttu. Parmak uçlarında küntleşme mevcuttu.

Klinik Bulgular

Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

- Yaklaşık 1 /3'ünde efüzyonlu artrit gözlenir.
- Cilt ve tendonlardaki fibrozis , eklem hareket açıklığında kısıtlılık
- Kas güçsüzlüğü, atrofi ve miyozit



Hastamızda el parmaklarında bilateral eklem hareket açıklığında kısıtlılık mevcuttu.

Klinik Bulgular

Gastrointestinal Sistem Tutulumu

- Fibrozisin öncülük ettiği inflamasyon ve vaskülopatiyeye bağlı klinik bulgular gözlenebilir.
- Hastaların %30 ile 74'ünde
 - özofagus disfonksiyonu
 - gastroözofageal reflü ve disfaji
 - kalın bağırsak tutulumu, kabızlık ve ishal, şişkinlik, karın rahatsızlığı veya emilim bozukluğu

Hastamızda GIS bulgusu yok

Klinik Bulgular

Pulmoner Tutulum

- İntersitisyel akciğer hastalığı: hastaların yaklaşık 1/3'ünde gözlenir, mortalitenin ana nedenlerinden biridir.
- İntersitisyel fibrozis asemptomatik olabilir ve HRCT'de saptanabilir.
- Vasküler etkilenmeye bağlı primer pulmoner hipertansiyon ya da interstitiyel akciğer hastalığı nedeni ile sekonder pulmoner hipertansiyon gelişebilir.

Hastamızda pulmoner tutulum PAAG de yoktu. SFT normaldi. Pulmoner HT saptanmadı.

Klinik Bulgular

Kardiyak Tutulum

- Supraventriküler ve ventriküler aritmiler, dal blokları ve T dalga değişiklikleri gözlenebilir.
- Perikardiyal efüzyon gözlenebilir.

Hastamızda kardiyak tutulum saptanmadı .

Klinik Bulgular

Renal Tutulum

- Nadirdir.(Proteinüri ve kreatinin yüksekliği)
- Renal biyopside tipik bulgular interlobular ve arkuat arterlerde konsentrik intimal proliferasyon, kortikal enfarktlar ve fibrinoid nekroz
- SSc'de en önemli komplikasyonlardan biri **skleroderma renal krizi**dir. Çocuklarda %5 civari gözlenir.
- Skleroderma renal kriz:
 - Hızlı gelişen hipertansiyon
 - Böbrek yetmezliği
 - Mikroanjiopatik hemolitik anemi
 - Trombositopeni
 - Acil müdahale edilmediğinde ölümcüldür.
 - Sıklıkla RNA polimeraz III pozitif olan diffüz Sc olgularında hastalığın erken döneminde görülür.
 - ACE inhibitörlerinin kullanılması mortalitede belirgin azalma sağlar.

Hastamızda renal tutulum saptanmadı.

Klinik Bulgular

Nörolojik Tutulum

- Periferik nöropati, nöbet, geçici iskemik atak, inme
- Kraniyal MRG değişiklikleri nadiren gözlenebilir.

Hastamızda nörolojik tutulum saptanmadı .

SSc'de Tedavi

- Sekonder Raynaud sendromunda tedavinin primer amacı vazodilatasyonu artırarak veya vazokonstriksiyonu azaltarak kan akışını artırmaktır.
- SSc'de özellikle cilt ve eklem bulgulari için ilk önerilen tedavi **kortikosteroidler ve metotreksattır.**

SSc'de Tedavi

- **Raynaud fenomeni:**

- Soğuk, kafein ve stresten korunma
- Düşük doz aspirin, **kalsiyum kanal blokörleri** (nifedipin ve amlodipin)

- **Pulmoner hipertansiyon:**

- PDE-5 inhibitörleri (sildenafil, tadalafil, vardenafil)
- Prostaglandin analoglar (epoprostenol, treprostinil, **iloprost**, selexipag)
- Endotelin reseptör antagonistleri (**bosentan**)
- Guanilat siklaz stimulanları (riociguat)



Treatment of digital ulcers in systemic sclerosis: recent developments and future perspectives

Ioannis Sagonas¹ · Dimitrios Daoussis²

Received: 9 November 2022 / Revised: 7 January 2023 / Accepted: 9 January 2023 / Published online: 27 February 2023
© The Author(s) 2023

- ✓ Aralık 2022'de Web of Science, PubMed ve Directory of Open Access Journals'da bir literatür taraması yapılarak dijital ülserlerin yönetimine ilişkin son on yılda yayınlanan makaleler derlenmiştir.
- ✓ **Prostasiklin analogları, endotelin antagonistleri ve fosfodiesteraz 5 inhibitörleri,** mevcut dijital ülserlerin tedavisi ve yenilerinin önlenmesi için hem tek başına tedavi olarak hem de kombinasyon halinde umut verici sonuçlar göstermiştir.



Treatment of digital ulcers in systemic sclerosis: recent developments and future perspectives

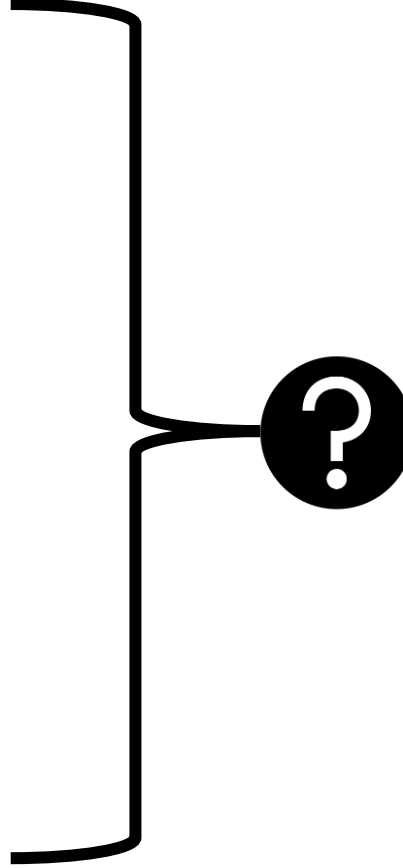
Ioannis Sagonas¹ - Dimitrios Daoussis²

Received: 9 November 2022 / Revised: 7 January 2023 / Accepted: 9 January 2023 / Published online: 27 February 2023
© The Author(s) 2023

- Aylık **ilioprost infüzyonu** alan SSc'li hastaların %71'inde on yıllık takip süresinin sonunda dijital ülser görülmediği tespit edilmiştir.
- İloprostun kesilmesi dijital ülserlerin nüksetmesiyle ilişkilendirilmiştir.
- Aylık ilioprost infüzyonu alan hastaların çoğu tedavinin ilk yılında tam klinik rezolüsyon yaşamış ve 10 yıllık sağkalım oranı bir kohortta %55,6'ya ulaşmıştır.

- Dijital ülserlerde:

- PDE-5 inhibitörleri (sildenafil, tadalafil, vardenafil)
- Prostaglandin analoglar (epoprostenol, treprostinil, **iloprost**, selexipag)
- Endotelin reseptör antagonistleri (bosentan)
- Guanilat siklaz stimulanları (riociguat)
- JAK inhibitörleri
- Otolog yağ grefti ve mezenkimal hücre transplantasyonu
- Botulinum toksin enjeksiyonu
- Hiperbarik oksijen tedavisi
- Ekstrakorporeal şok dalgası



- İntertisyel akciğer hastalığı:
 - Hidroksiklorokin
 - Siklofosfomid
 - Mikofenolat mofetil
 - Kortikosteroidler
- **İViG**, tosilizumab, rituksimab, abatesept gibi ajanlar progresyon gösteren hastalarda düşünülebilir.

Kaynakça:

- Pediatrik Romatoloji, Pratik Uygulamalar, Ema Tıp Kirabevi
- Sagonas, I., Daoussis, D. Treatment of digital ulcers in systemic sclerosis: recent developments and future perspectives. Clin Rheumatol 42, 2589–2599 (2023). <https://doi.org/10.1007/s10067-023-06511-0>
- Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L, Mellins ED, Fuhlbrigge RC. Textbook of pediatric rheumatology.

Teşekkürler